Aus der Universität-Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

ERFAHRUNGEN MIT LANGJÄHRIGER CORTICOSTEROID-BEHANDLUNG VON ASTHMATIKERN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Walter Gebhardt
aus Ludwigshafen am Rhein

1965

Aus der Universität-Asthma-Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Direktor: Professor Dr. med. Herbert H e r x h e i m e r

Erfahrungen mit langjähriger Corticosteroid-behandlung von Asthmatikern.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Walter Gebhardt
aus Ludwigshafen am Rhein

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

Referent: Professor Dr. med. Herbert H e r x h e i m e r

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. Hermann M i c h e l

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 14.12.1965

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

B. Material und Methode

C. Ergebnisse

D. Diskussion
1. Beurteilung des Behandlungserfolges
2. Dosierung
3. Nebenwirkungen
4. Todesfälle
5. Mißerfolge

E. Zusammenfassung

F. Literatur

1. Einleitung.

Die Synthese des Cortisons gelang Sarett 1946 und nach seiner Herstellung in klinisch brauchbaren Mengen (1948) ist es in die Klinik eingeführt worden. 1949 berichten Hench, Kendall, Slocumb und Polley über Behandlungserfolge bei der chronischen Polyarthritis. Bald danach ist die Corticoidtherapie beim Asthma angewandt worden, und es hat sich in wenigen Jahren herausgestellt, daß diese Behandlung außerordentlich erfolgreich ist. Nach der Darstellung des Cortisons war man bemüht wirksamere Corticoide herzustellen. Nacheinander sind Hydrocortison (Wendler et al. 1950), Prednison (Herzog et al. 1955), Triamcinolon (Bernstein et al. 1956) und Dexamethason (Arth et al. 1958) synthetisiert und beim Asthma benutzt worden. Eine Reihe von Autoren haben seit 1950 ihre Ergebnisse mit der Corticoidbehandlung beim Asthma beschrieben. Da in unserer Poliklinik seit 1956 eine große Anzahl von Patienten mit schwerem Bronchialasthma über längere Zeiträume mit Corticoiden behandelt wird, soll über die Ergebnisse in der nachfolgenden Arbeit berichtet werden.

Material und Methode.

Seit 1956 sind 249 Patienten von uns über längere Zeiträume mit Corticosteroiden behandelt worden und 158 davon stehen jetzt noch mit Erhaltungsdosen in unserer Beobachtung. Von diesen 249 Patienten im Alter von 12 bis 85 Jahren sind 145 Frauen und 103 Männer. 26 unserer Patienten waren zwischen 70 und 79 Jahren, 5 über 80 Jahre alt.

Der weitaus größte Teil unserer mit Corticosteroiden behandelten Patienten waren typische Asthmatiker mit unprovozierten Ruhedyspnoeanfällen vorwiegend nachts. Andere hatten jedoch keine solchen Anfälle, sondern hier hatte die Krankheit gewöhnlich mit Husten und Auswurf, bald ge-

folgt von Bewegungsdyspnoe, begonnen. Bei manchen Fällen war die Bewegungsatemnot lange Jahre hindurch das erste Symptom, und Husten und Auswurf traten erst später hinzu, während unprovozierte Anfälle von Ruhedyspnoe entweder überhaupt nicht oder doch erst Jahre danach auftraten. Solche Fälle werden zuweilen als "chronic obstructive bronchitis" (Medical Research Council 1965) bezeichnet und können sowohl mit wie ohne destruktives Emphysem vorkommen (Simpson et al. 1963, Burrows et al. 1964, Mitchel et al. 1964). Wenn vielfach (Ciba Guest Symposium 1959, American Thoracic Society 1962) noch eine strenge Unterscheidung von Asthma, chronischer Bronchitis und Lungenemphysem gefordert wird, so haben Mitchell et al. 1964 darauf hingewiesen, daß chronische Bronchitis und Lungenemphysem meist zusammen vorkommen und wahrscheinlich in vielen Fällen ursächlich miteinander verknüpft sind. Wir betrachten diese Erkrankungen aus vielerlei Gründen (Herxheimer 1961) als im weitesten Sinne zum Asthma bronchiale gehörig, u.a. wegen mannigfaltiger Variationen der Erkrankung mit fließenden Übergängen auch zum reinen Bronchialasthma und wegen der Tatsache, daß in den atypischen Asthmafällen eine Sputum-Eosinophilie (Herxheimer und Stresemann 1961) und positive Hautteste häufig vorkommen.

Von den 249 Patienten wurden 222 vorwiegend mit Prednison, 22 überwiegend mit Triamcinolon und 5 mit Dexamethason behandelt. Eine Corticosteroidtherapie wurde nur dann begonnen, wenn trotz üblicher Therapie mit Antispasmodica, Jodkali und Antihistaminen entweder lebensbedrohliche Anfälle auftraten oder Invalidität unvermeidbar erschien.

Die Behandlung wurde mit hohen Dosen von Prednison (25 - 30 mg), Triamcinolon (20 - 24 mg) oder Dexamethason (5 mg) eingeleitet und dann stufenweise die Dosis verringert um die Erhaltungsdosis zu ermitteln (Herxheimer 1961). Siehe hierzu Tabelle 1.

Tabelle 1

	mg Prednison	mg Triamcinolon	mg Dexamethason
1. Tag	25	20	5
2. Tag	25	20	5
3. Tag	20	16	4
4. Tag	17,5	14	3,5
5. Tag	17,5	14	3,5
6. Tag	15	12	3
7. Tag	15	12	3
2. Woche	12,5	10	2,5
3. Woche	10	8	2
4. Woche	8,75	7	1,75
5. Woche	7,5	6	1,5
6. Woche	6,25	5	1,25
7. Woche	5	4	1

Wir haben den Corticoideffekt hauptsächlich nach den Krankheitssymptomen und dem von ihnen abhängigen Bedarf an Nebenmedikation beurteilt. Außerdem wurde das subjektive Befinden des Patienten und seine Arbeitsfähigkeit im Beruf oder Haushalt zur Erfolgsbeurteilung verwertet.

Trat im Laufe der stufenweisen Dosisherabsetzung eine deutliche Zunahme der asthmatischen Beschwerden ein (z. B. Zunahme der Inhalationszahl mit Isoprenalin), so wurde die Dosis um das 1 1/2- bis 3-fache erhöht und dann wieder allmählich reduziert, bis die vorletzte Dosisstufe erreicht war. Diese wurde dann als die Erhaltungsdosis betrachtet. Hatte ein Patient die Erhaltungsdosis 2 bis 4 Monate ohne erhebliche asthmatische Symptome, d.h. wenn er beispielsweise mit 0 bis 3 Inhalationen von Isoprenalin in 24 Stunden auskam, wurde versucht, sie weiter herab- und wenn möglich ganz abzusetzen. Solche Versuche wurden in jedem Falle mehrmals wiederholt. Die starke Anfälligkeiten vieler Patienten gegenüber Erkältungskrankheiten führte vielfach zu sekundärer erheblicher Verschlimmerung des Asthmas. Solche Episoden wurden mit

Antibiotika und der Verdopplung der normalen Jodkalidosis während 3 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen (Normaldosis 3 bis 9 g täglich in Intervallen) bekämpft, aber oft mußte auch die Corticosteroiddosis zeitweise erhöht werden. In einigen Fällen wurde das gleiche Verfahren auch bei Verschlimmerung des Asthmas infolge erhöhter Antigenexposition angewandt.

Die unter einer Erhaltungsdosis stehenden Patienten waren gehalten, sich in regelmäßigen Abständen - gewöhnlich 4 Wochen - vorzustellen, damit der Effekt der Behandlung kontrolliert werden konnte.

Bei 101 unserer mit Corticosteroiden behandelten Patienten wurden ein- oder mehrmals Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule vorgenommen. Durch das Strahleninstitut der Freien Universität wurde nach einem bestimmten Verfahren (Krokowski 1959, Krokowski und Schlungbaum 1959) der Hydroxylapatitgehalt in der Wirbelsäulenaufnahme festgestellt, der eine objektive Osteoporosebeurteilung ermöglicht. Bei einer Gruppe von 16 von diesen 101 Patienten wurde zu Beginn der Corticoidtherapie und ein- bis dreimal danach - in meist jährlichen Abständen - der Hydroxylapatitgehalt der Wirbelsäule bestimmt, bei den übrigen Patienten wurde die erste Wirbelsäulenaufnahme meist Jahre nach Beginn der Corticosteroidbehandlung angefertigt.

E r g e b n i s s e .

Unsere 249 Patienten mit reinem Bronchialasthma oder mit atypischem Asthma sind für Perioden von 1/2 bis 8 Jahren in der Universitäts-Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin mit Corticosteroiden behandelt worden. Von Ihnen hatten 215 die typische Anamnese eines Asthma bronchiale. 34 Patienten hatten der Anamnese nach die früher erwähnten atypischen Beschwerden, d.h. die Symptome hatten in 14 Fällen lange Jahre hindurch nur aus langsam zunehmender Anstrengungsatemnot und Husten bestanden, in

20 weiteren ähnlichen Fällen konnte man die Patienten nicht ohne weiteres dieser Gruppe zuordnen, da einige Jahre nach Auftreten von Husten, Auswurf und Bewegungsdyspnoe Anfälle von Ruhedyspnoe vorkamen wie sie typisch für Asthma sind. Bei den Patienten mit typischem Bronchialasthma war der Hauttest 115Mal positiv und 91 Mal negativ. Bei den atypischen Fällen war der Hauttest 11 Mal positiv und 14 Mal negativ. 18 Mal wurde aus verschiedenen Gründen (z.B. Neurodermitis) kein Hauttest durchgeführt. Bei den 249 Patienten wurde das Krankheitsbild in 32 Fällen durch ein Cor pulmonale kompliziert.

Tabelle 2

mg Prednison	Zahl der Fälle
5	16
6,25	2
7,5	46
8,75	17
10	52
11,25	3
12,5	21
13,75	2
15	15
17,5 - 20	7

Die Erhaltungsdosen sind in Tabelle 2 angegeben. Bei 15 Patienten wurde Prednison nur zeitweise benötigt und konnte dann für längere Perioden abgesetzt werden. In 20 weiteren Fällen wurde Prednison nur für eine Periode angewandt und dann nicht mehr gegeben. 8 Mal konnten wir nach einiger Zeit ganz ohne Corticoid auskommen, bei 12 anderen Patienten war Prednison unwirksam, d.h. es kam zu keiner nennenswerten Beeinflussung der Beschwerden und es trat eine wesentliche Verschlechterung des Zustandes nach Absetzen des Corticoids nicht auf. 6 Patienten mit schwerem hypersekretorischem Asthma benötigten sehr hohe Corticoiddosen, da ohne sie bedrohliche Perioden von Status asthmaticus auftraten. Diese Dosen schwankten erheblich, da naturgemäß immer wieder versucht wurde, sie zu verringern. Sie lagen zwischen 40 und 100 mg Prednison pro Tag. Die Erhaltungsdosen von Triamcinolon (22 Fälle) schwankten zwischen 4 und 16 mg pro Tag, diejenigen von Dexamethason (5 Fälle) zwischen 0,875

und 1,75 mg. Von den 249 Patienten erhielten 4 länger als 7 Jahre, 17 Fälle 6 bis 7 Jahre und 31 Fälle 5 bis 6 Jahre von uns Corticosteroide. 158 Patienten erhalten zur Zeit noch Corticoid-Erhaltungsdosen.

Einige Patienten sind von West-Berlin fortgezogen, andere konnten als Bewohner des Ostsektors von Berlin unsere Sprechstunde nach dem 13. August 1961 (Errichtung der Mauer) nicht mehr aufsuchen. Bei einem weiteren Teil wurde entweder eine ambulante Weiterbehandlung von uns abgelehnt, da die vorgeschriebenen Corticoiddosen nicht eingehalten wurden oder die Patienten blieben unserer Sprechstunde ohne Begründung fern. Wir haben diese Patienten angeschrieben und von 9 ehemaligen Patienten eine Antwort erhalten. Davon nehmen 6 Kranke weiterhin täglich Corticosteroide. Bei einer Patientin wurde das Corticoid schon bei uns abgesetzt und sie konnte weiterhin ohne Corticoid auskommen; eine andere Patientin benötigte nach einiger Zeit kein Corticoid mehr und ist jetzt ganz ohne asthmatische Beschwerden; bei einer weiteren Patientin, die von Berlin fortgezogen ist, wurde das Corticoid abgesetzt und sie leidet seither unter schwersten asthmatischen Zuständen mit nur kurzen Teilremissionen.

Die Todesfälle (Tabelle 3) und die Nebenwirkungen der Corticosteroide (Tabelle 4) sind tabellarisch angeführt.

Unter 4 Fällen von frischem Ulcus duodeni trat einmal eine Blutung auf, einmal handelte es sich um ein Ulcusrezidiv. Zusätzlich konnten wir uns bei einer Patientin nur auf deren Mitteilung eines angeblich röntgenologisch gesicherten Ulcus verlassen. Bei 7 Patienten war lange vor der Corticoidgabe ein Ulcus im Magen-Darm-Trakt röntgenologisch nachgewiesen worden. Davon hatte nur eine Patientin ein Ulcusrezidiv unter Corticoidbehandlung. An Diabetes mellitus litten 3 unserer Patienten. Einmal war ein insulinbedürftiger Diabetes schon vor Beginn der Corticoidbehandlung bekannt, bei 7 Patienten trat der Diabe-

Tabelle 3

Fall, Alter, Geschlecht, Dauer der Corticoidbehandlung	Bemerkungen
1. 19 Jahre, ♀ 7,5 mg Prednison, 7 Monate	Asthma seit 16. Lebensjahr; trotz schwerster Dyspnoezustände in den letzten 2 1/2 Jahren kein Corticoid
2. 22 Jahre, ♀ 7,5 mg Prednison, 5 7/12 Jahre	Asthma seit 2. Lebensjahr; 11 Tage vor dem Tod wird Prednison im 3. Monat einer Gravidität abrupt abgesetzt
3. 33 Jahre, ♀ 15 mg Prednison, 10 Monate	Asthma seit 27. Lebensjahr; Vier Monate vor dem Tod Extirpation des Ganglion caroticum rechts; danach wird mehrmals vergeblich versucht das Corticoid abzusetzen
4. 42 Jahre, ♂ 12,5 mg Prednison, 11 Monate	Seit 22. Lebensjahr Belastungsdyspnoe, Husten und Auswurf; 9 Jahre später auch nachts Anfälle von Ruhedyspnoe
5. 42 Jahre, ♂ 12,5 mg Prednison, 3 2/12 Jahre	Asthma seit dem 38. Lebensjahr; in den letzten Monaten sehr hohe Prednisondosen (bis zu 100 mg täglich); Cor pulmonale
6. 50 Jahre, ♂ 12,5 mg Prednison, 1 10/12 Jahre	Asthma seit dem 35. Lebensjahr

1. Todesursache 2. Autoptischer Befund

---

1. Status asthmaticus 2. Rechtsherzdilatation, geringe Trabekelhypertrophie; Lungenüberblähung, eosinophile Bronchitis; schmale Nebennierenrinde

---

1. Status asthmaticus 2. Keine Sektion

---

1. Akutes Rechtsherzversagen im Status asthmaticus 2. Hochgradige akute Blähung beider Lungen ohne Herdbildungen, schleimig-zähes Bronchialsekret. Dilatation beider Herzkammern, besonders rechts. Akute, hochgradige Stauung von Leber, Milz, Nieren.

---

1. Akutes Rechtsherzversagen 2. Chronische Pleuropneumonie beiderseits, zylindrische Bronchiektasen, putride Bronchitis, Cor pulmonale. Amyloidose der Milz, Nieren, Nebennieren und der Lungengerüste

---

1. Akutes Rechtsherzversagen 2. Substantielles und bullöses Lungenemphysem, schleimig eitrige Bronchitis; Rechtsherzhypertrophie und -dilatation. Nebennierenrindenatrophie, akute bis subakute Pankreatitis; toxische Leberverfettung, mehrere bis 2 mal 4 cm große Ulcusnarben im Bulbus duodeni

---

1. Rechtsherzversagen 2. Substantielles Lungenemphysem, schleimig-eitrige Bronchitis; Rechtsherzhypertrophie und -dilatation

Fall, Alter, Geschlecht, Dauer der Corticoidbehandlung	Bemerkungen
7. 50 Jahre, ♂ 12 mg Triamcinolon, 1 7/12 Jahre	Asthma seit dem 38. Lebensjahr; Corticoid und ACTH wurden 40 Tage vor dem Tode nach langsamer Reduktion abgesetzt, da starke psychogene Einflüsse vermutet wurden
8. 55 Jahre, ♂ 10 mg Prednison, 1 1/12 Jahre	Seit dem 41. Lebensjahr Belastungsdyspnoe, später auch nachts Ruhedyspnoeanfälle
9. 56 Jahre, ♀ 10 mg Prednison, 3 10/12 Jahre	Asthma seit dem 46. Lebensjahr
10. 59 Jahre, ♂ 5 mg Prednison, 1 7/12 Jahre	Asthma seit dem 56. Lebensjahr
11. 59 Jahre, ♂, 5 mg Pred., 1 7/12 Jh.	Asthma seit dem 31. Lebensjahr
12. 61 Jahre, ♂, 10 mg Pred., 4 11/12 Jh.	Seit 47. Lebensjahr Husten, 10 Jahre später auch Belastungsdyspnoe
13. 62 Jahre, ♂ 0 bis 10 mg Pred., 9 Monate	Seit dem 50. Lebensjahr Belastungsdyspnoe und nachts Hustenanfälle

1. Todesursache 2. Autoptischer Befund

---

1. Akutes Rechtsherzversagen 2. Chronische Bronchitis mit zylindrischen Bronchiektasen, vesikuläres und klein- bis mittelgroßbullöses Lungenemphysem, akute Randblähung und fleckige Pulmonalsklerose beider Lungen, mäßiges Lungenödem. Schlaffe Dilatation aller Herzhöhlen, besonders rechts. Stauung in Leber, Milz, Niere, Magen

---

1. Rechtsherzversagen 2. Substantielles und bullöses Lungenemphysem, Bronchiektasen, eitrige Bronchitis; Pleuraexsudat, Lungenatelektase; feinzottige Pericarditis; Rechtsherzdilatation; Stauungshyperämie von Magen, Darm, Leber

---

1. Hypostase der Lungenunterlappen. Geringes Lungenödem. Herz- und Kreislaufinsuffizienz. 2. Chronisch hämorrhagische Urocystitis. Ascendierende und abszedierende Pyelonephritis beiderseits. In beiden Nieren Narben, rundzellige und leukocytäre Infiltrate in Mark und Rinde, z.T. mit Gewebseinschmelzungen, sowie Papillennekrosen. Vorwiegend rechtsseitige Dilatatio cordis. Chronisches Emphysem aller Lungenlappen. Starke, schleimig-eitrige Bronchitis. Hypostase der Lungenunterlappen. Geringes Ödem aller Lungenlappen. Alte indurierte Spitzentuberkulose beiderseits. Relativ guter Lipoidgehalt der beiden Nebennierenrinden.

---

1. Lungenarterienembolie 2. Lungenemphysem, zylindrische Bronchiektasen, Bronchitis und Bronchiolitis; Magencarcinom, Peritonealcarcinose, Lymphangiosis carcinomatosa

---

1. Tumorkachexie 2. Herdpneumonie des linken Lungenunterlappens; Zustand nach metastasierendem Magencarcinom

---

1. Rechtsherzversagen 2. Keine Sektion

---

1. Herz- und Kreislaufversagen 2. Keine Sektion

Fall, Alter, Geschlecht, Dauer der Corticoidbehandlung	Bemerkungen
14. 64 Jahre, ♂ 15 mg Prednison, 5 Jahre	Seit dem 45. Lebensjahr Anstrengungsdyspnoe, später auch nachts Atemnot
15. 67 Jahre, ♂ 10 mg Prednison, 3 10/12 Jahre	Seit dem 50. Lebensjahr Belastungsdyspnoe, 12 Jahre später auch Anfälle von Ruhedyspnoe
16. 67 Jahre, ♂ 12 mg Triamcinolon, 5 Jahre	Seit dem 53. Lebensjahr Husten, 1 Jahr später Belastungsdyspnoe, danach auch Ruhedyspnoe
17. 68 Jahre, ♂ 10 mg Prednison, 4 5/12 Jahre	Husten seit dem 20. Lebensjahr, 38 Jahre später auch Belastungsdyspnoe
18. 69 Jahre, ♂ 10 mg Prednison, 1 1/12 Jahre	Seit dem 56. Lebensjahr Belastungsdyspnoe und Husten
19. 69 Jahre, ♂ 10 mg Prednison, 2 1/12 Jahre	Asthma seit dem 57. Lebensjahr

1. Todesursache 2. Autoptischer Befund

---

1. Rechtsherzversagen 2. Keine Sektion

---

1. Rechtsherzversagen 2. Substantielles und bullöses Lungenemphysem, chronisch-schleimige Bronchitis; Herzmuskelhypertrophie.- Nebenbefund: Coloncarcinom, schmale Nebennierenrinde

---

1. Koma hepaticum, cardiale Dekompensation 2. Chronische Cholecystitis, Cholelithiasis, Lebercirrhose; Lungenödem; Struma colloides nodosa; chronische Coxitis rechts, Deformierung des rechten Oberschenkels; Prostatahypertrophie

---

1. Lungenarterienembolie 2. Substantielles und bullöses Lungenemphysem, chronisch-eitrige Bronchitis, chronisch-carnifizierende Pneumonie des linken Unterlappens, Atelektase, zylindrische Bronchiektasen; Cor pulmonale

---

1. Rechtsherzversagen 2. Keine Sektion

---

1. Herzinsuffizienz 2. Keine Sektion

Fall, Alter, Geschlecht, Dauer der Corticoidbehandlung	Bemerkungen
20. 69 Jahre, ♀ 7,5 mg Prednison, 6 4/12 Jahre	Asthma seit dem 62. Lebensjahr
21. 63 Jahre, ♂ 10 mg Prednison, 4 11/12 Jahre	Asthma seit dem 56. Lebensjahr
22. 72 Jahre, ♀ 10 mg Prednison, 2 7/12 Jahre	Asthma seit dem 38. Lebensjahr
23. 74 Jahre, ♂ 7,5 mg Prednison, 8 Monate	Seit dem 59. Lebensjahr Belastungsdyspnoe
24. 84 Jahre, ♂ 10 mg Prednison, 4 Jahre	Asthma seit dem 69. Lebensjahr

1. Todesursache 2. Autoptischer Befund

---

1. Rechtsherzversagen 2. Schweres, chronisches, substantielles Lungenemphysem mit zylindrischen Bronchiektasen. Mäßige, schleimige Bronchitis; strangförmige Pleuraverwachsungen beiderseits, alte Lungenspitzennarben beiderseits. 450 g schweres Herz mit Rechtsherzdilatation, Herzmuskelschwielen; Gestaute Leber und Nieren. Osteoporose der Wirbelkörper

---

Der Patient ist ohne vorhergehende Atemnot plötzlich zu Hause gestorben 2. Keine Sektion

---

1. Herzinsuffizienz 2. Keine Sektion

---

1. Herz- und Kreislaufversagen 2. Keine Sektion

---

1. Herzinsuffizienz 2. Keine Sektion

Tabelle 4

Nebenwirkungen	Zahl der Fälle
1. Magenbeschwerden mit epigastrischen Schmerzen	34
2. Ulcus pepticum	5
3. Diabetes mellitus	7
4. Flüchtige Glycosurien	2
5. Blutdrucksteigerung	4
6. Akne und/oder Furunkel	11
7. Steroidpurpura	11
8. Triamcinolon-Myopathie	7
9. Gewichtszunahme	35
10. Mondgesicht	27
11. Striae	4
12. Hypertrichose	3
13. Osteoporose	32
14. psychische Störungen	2
15. Schlafstörungen	7
16. Thrombophlebitis	9
17. Thrombose	3

tes während dieser Behandlung auf. Es handelte sich in allen 7 Fällen um einen leichten Diabetes, der mit Sulfonylharnstoffpräparaten (4 Fälle) oder nur diätetisch (3 Fälle) reguliert werden konnte. Die Blutdrucksteigerungen unter Corticosteroiden haben systolisch zwischen 35 und 40 mm Hg ausgemacht, während die diastolischen Werte im wesentlichen konstant geblieben sind. Akne und Furunkel konnten durch die gleichzeitige Gabe von Jodkalium mitverursacht worden sein. Unter Triamcinolon traten eigentümliche Schwächezustände der Muskulatur auf und wurden als Triamcinolon-Myopathie gedeutet.

Das Gewicht der Patienten wurde nur dann während der Behandlung verfolgt, wenn eine Gewichtszunahme auffiel oder wenn von den Patienten eine starke Gewichtszunahme berichtet wurde. Eine Zunahme von 2 bis 10 kg fand sich 29 Mal,

von 10 bis 20 kg 5 Mal, einmal 21,3 kg. Dies waren jedoch nur die extremen Gewichtsschwankungen und es kam vor, daß auf eine anfängliche rasche Gewichtssteigerung wieder ein allmählicher Gewichtsverlust sich einstellte. Andererseits wurde 15 Mal ein Gewichtsverlust zwischen 2 und 10 kg notiert, der nicht durch einen malignen Prozeß oder eine andere mit Gewichtsverlust einhergehende Erkrankung erklärt werden konnte. Hypertrichose trat ausschließlich bei Patientinnen auf.

Von den 16 Patienten, deren Wirbelsäule wegen des Verdachts auf Osteoporose zu Beginn der Corticoidtherapie und ein- oder mehrmals danach röntgenologisch untersucht wurde, hatten 9 anfangs und bei jeder weiteren Kontrolle einen normalen Hydroxylapatitgehalt. Bei einer Patientin mit anfangs normalem Hydroxylapatitgehalt trat unter Corticosteroiden ein deutlich verminderter Hydroxylapatitgehalt auf. Eine andere Patientin mit geringfügiger Osteoporose zu Beginn dieser Therapie hatte nach 3-jähriger Behandlung eine schwere Osteoporose. Von 5 Patienten, die schon bei der ersten Röntgenaufnahme bei Behandlungsbeginn einen verminderten Hydroxylapatitgehalt zeigten, der auf eine leichte bis mittelschwere Osteoporose schließen ließ, hatten 2 im Laufe der Corticoidbehandlung einen deutlich höheren Grad von Osteoporose, zweimal war dieser Grad gering und einmal blieb diese Verschlimmerung aus. Von 85 Patienten, die 2 Monate bis 7 Jahre nach Beginn der Corticoidtherapie geröntgt wurden, hatten 60 Fälle keine, 6 eine leichte, 11 eine mittelschwere und 8 eine sehr schwere Osteoporose. 4 von diesen letzten 8 Patienten hatten Wirbelkörpereinbrüche. In der ganzen Serie von 101 Patienten hatten schließlich 32 (25 Frauen und 7 Männer) leichte bis sehr schwere Osteoporose. 6 Patienten (5 Frauen und 1 Mann) in der ganzen Serie hatten Kompressionsfrakturen der Wirbelsäule.

Eine Patientin klagte vorübergehend über Verfolgungsideen und Angstzustände. Eine andere Patientin machte in

den ersten Monaten der Corticosteroidtherapie kurz nach der Umstellung auf 2 mg Dexamethason pro Tag einen euphorischen Eindruck. Die Erscheinungen der Thrombose und Thrombophlebitis gingen komplikationslos zurück.

Das Behandlungsergebnis der Corticoidbehandlung war in 206 Fällen erfolgreich. Der Erfolg bestand in einer sehr beträchtlichen Verminderung der Beschwerden und der Nebenmedikation und in einer Verbesserung der Arbeitsfähigkeit. Er dokumentierte sich z.B. in der Reduktion von halbstündlichen bis stündlichen Aerosoleinatmungen von Isoprenalin auf 1 bis 2 Inhalationen in 24 Stunden. In anderen Fällen konnten die vielfach in der Allgemeinpraxis benutzten Kombinationspräparate völlig abgesetzt werden. Andere Patienten, die mehr als 6 Monate pro Jahr wegen häufigem Status asthmaticus stationär behandelt werden mußten, konnten nach Beginn der Corticoidtherapie ohne Krankenhausaufenthalt auskommen. Manche von ihnen wurden arbeitsfähig. Andere konnten wenigstens zu Hause ein erträgliches Leben führen. Bei 31 Patienten war die Verminderung der Beschwerden, der Nebenmedikation und die stärkere Belastungsfähigkeit eben deutlich und in 12 Fällen nicht wahrnehmbar. Bei diesen letzten Patienten wurde das Corticoid nach einiger Zeit abgesetzt.

D i s k u s s i o n .

1. Beurteilung des Behandlungerfolges.

Seit der Einführung von ACTH und Cortison in die Behandlung des Bronchialasthmas hat es kaum einen Zweifel an seiner Wirksamkeit gegeben. Nachdem die ersten Beobachter übereinstimmende Erfolge berichtet hatten (Bordley et al. 1949, Arnoldsson und Pipkorn 1950, Carey und Harvey 1950, Carryer et al. 1950, Harvier et al. 1950, Howard et al. 1950, Mc. Combs et al. 1950, Randolph und Rollins 1950, Rose et al. 1950, Feinberg et al. 1951, Friedlaender und Friedlaender 1951, Lucas 1951, Rappaport et al. 1951, Schwartz 1951,

Stanley et al. 1951, Arbesman et al. 1952, Baldwin und de Gara 1952, Burrage et al. 1952, McCombs 1952, Schwartz et al. 1952, Burrage und Irwin 1953, Gifland 1953, Levin 1953, Lowell et al. 1953, Roy et al 1953, Irwin et al. 1954, Schubert 1954, Turiaf und Marland 1954, Unger und Unger 1954), ergab eine Versuchsreihe des Medical Research Council 1956 in Großbritannien positive Ergebnisse nur im Status asthmaticus, aber nicht bei chronischem Asthma. Dieses negative Ergebnis ließ sich jedoch auf methodische Fehler zurückführen (Herxheimer 1956). Hydrocortison wurde zuerst 1954 (Arbesman und Richard 1954, Bickerman und Barach 1954), Prednison 1955 (Andersson 1955, Arbesman und Ehrenreich 1955, Jenkins 1955, Schwartz 1955, Serafini und di Nordo 1955, Sheldon et al. 1955, Skaggs et al. 1955) beim Asthma angewandt. Dabei stellte sich heraus, daß das Prednison in gewichtsäquivalenten Dosen wirksamer war als Cortison. In jüngster Zeit sind in die Therapie des chronischen Asthmas die noch wirksameren Corticosteroide Triamcinolon (Sherwood und Cooke 1957, Feinberg et al. 1958, Friedlaender und Friedlaender 1958, Levin et al. 1959, Sherwood und Epstein 1960, Burger 1960, Tuft und Heck 1961) und Dexamethason (Duvenci et al. 1959, Brown et al. 1959) eingeführt worden. Nachdem nun eine Reihe von Jahren vergangen ist, läßt sich der Behandlungseffekt auf lange Sicht besser übersehen als zu Beginn, und eine ganze Reihe wertvoller Übersichten, die in den letzten Jahren erschienen sind (Arnoldsson 1956, Irwin und Burrage 1958, Andersson und Bruun 1960, Phear et al. 1960, Serafini 1960, Somner et al. 1960, Baldwin et al. 1961, Pearson et al. 1961, Livingstone und Davies 1961, Rees und Williams 1962, Turiaf et al. 1963), lassen erkennen, daß durch die Corticosteroide in der Asthmabehandlung ein sehr erheblicher Fortschritt erzielt worden ist.

Im Einzelfall ist jedoch die Besserung, die sich in einer Verbesserung der Lungenfunktion zeigen sollte, nicht

immer durch exakte Methoden nachzuweisen. Ihr häufiges Fehlen ist darauf zurückzuführen, daß der Beginn der Corticoidbehandlung beim chronischen Asthma gewöhnlich in eine Phase fällt, in der bronchodilatierende Mittel in kurzen Abständen angewandt werden müssen und eine von Medikamenten unbeeinflußte Prüfung der Lungenfunktion nicht möglich ist. Wenn es dann später unter Corticoiden zu subjektiver Besserung gekommen ist, sind bronchodilatierende Mittel nur noch in geringer Frequenz notwendig, und das Resultat der Testung läßt sich nicht mit dem früheren vergleichen. In anderen Fällen ist der Kranke zu Beginn der Behandlung so dyspnoisch, daß eine zuverlässige Bestimmung der Lungenfunktion unmöglich ist. Immerhin haben Fyles, Pare und Rose (1955) mit entsprechenden Kontrollen eine Besserung der Lungenfunktion unter Corticoidbehandlung nachweisen können. In der vorliegenden Untersuchungsserie wurde unter diesen Umständen auf die Beobachtung der Lungenfunktion verzichtet. Der Behandlungserfolg wurde vielmehr aus dem Verhalten der Symptome abgeleitet. Dieses Verfahren hat den großen Nachteil, daß es von dem subjektiven Empfinden des Kranken abhängig ist. Unsere Erfahrung hat aber gezeigt, daß die Häufigkeit der führenden Symptome - Husten, Atemnot in der Ruhe, Atemnot bei Anstrengung - ein recht zuverlässiger Gradmesser für die Schwere des Asthmas ist. Die Symptome erfordern die Benutzung von Medikamenten, insbesondere von Bronchodilatoren, Jodkali und Antihistaminen. Jahrelange Beobachtung hat gezeigt (Herxheimer 1961), daß die Variation in der Menge der benötigten Mittel ein ausgeglichener Maßstab für die Schwere des Asthmas ist. Ein Kranker, der bisher nur eine einzige Inhalation von Isoprenalin pro Tag benötigt hat und nun seit einer Woche 5 Inhalationen täglich benötigt, dokumentiert damit eine deutliche Verschlechterung, deren Ursache - wenn möglich - ermittelt werden sollte und die therapeutisch ausgeglichen werden muß.

Die Routinebeobachtung des Behandlungseffektes wird zudem dadurch erleichtert, daß die Corticoide nur selten eine völ-

lige Beseitigung aller Beschwerden erlauben, zum mindesten in den schweren Fällen, in denen sie bei uns in der Regel angewandt wurden. Da die Corticoidbehandlung mit gewissen Gefahren verknüpft ist, ist es nicht wünschenswert, eine höhere tägliche Dosis zu geben als unbedingt erforderlich ist. In der vorliegenden Untersuchungsreihe ist die tägliche Dosis auf dem niedrigsten Niveau gehalten worden, das eine für den Kranken erträgliche Lebensführung noch möglich machte. Dies erforderte die Benutzung anderer Medikamente zur Beseitigung von interkurrenten Spasmen oder von Husten. Es ist also immer eine gewisse Menge von Nebenmedikation notwendig, die als zuverlässiger und ausreichender Gradmesser dienen kann.

Die Wirkung der Corticoide vollzieht sich meist in typischer Weise, wie dies schon zu Beginn der Corticoidära beschrieben worden ist: Der Kranke bemerkt eine Erleichterung am Ende des zweiten oder Beginn des dritten Behandlungstages; nach weiteren 24 Stunden ist die Besserung auch objektiv festzustellen. Bei starker Hypersekretion ist diese jedoch nicht so rasch zu beeinflussen wie die übrigen Symptome, und es bedarf manchmal mehrerer Wochen hierzu. In gewissen Fällen läßt sich die Hypersekretion nur vermindern aber nicht beseitigen. Wir haben uns daran gewöhnt, diese Patienten als unsere schwersten Fälle anzusehen.

Unter den 249 Patienten befinden sich jedoch auch 8 Fälle, in denen auf eine Fortsetzung der mindestens ein halbes Jahr lang durchgeführten Corticoidbehandlung schließlich verzichtet werden konnte, ohne daß es zu einem Rezidiv kam. Die Gründe für diesen Behandlungserfolg sind unsicher: 1. Es könnte sich dabei um Patienten mit einem allergischen Bronchialasthma gehandelt haben, bei denen das ursächlich wirksame Antigen in der Zwischenzeit eliminiert worden war. 2. Das Asthma des Patienten könnte sich unabhängig von exogenen und therapeutischen Einflüssen gebessert haben. 3. Die Corticoidbehandlung könnte eine Abschwä-

chung der Intensität des Asthmas in Gang gesetzt haben, ohne für die Aufrechterhaltung dieses Effektes weiter erforderlich zu sein. 4. Eine Indikation für die Corticoidbehandlung mag von Anfang an gefehlt haben, d.h. das Asthma wurde für schwer gehalten, obwohl es sich nur um eine temporäre Verschlimmerung einer an sich milden Form gehandelt hatte.

In allen anderen Fällen, soweit sie unter unserer Beobachtung geblieben sind, waren dauernde oder intermittierende Erhaltungsdosen erforderlich. Dies ist bei der von uns angewandten strengen Indikation für die Corticoidbehandlung nicht verwunderlich.

2. Dosierung.

Unsere durchschnittliche Erhaltungsdosis war 9,9 mg Prednison. Dies deckt sich ungefähr mit der Erfahrung mehrerer anderer Untersucher (Arbesman und Ehrenreich 1956, Criep 1956, Irwin und Burrage 1958, Pearson et al. 1961, Livingstone und Davies 1961, Rees und Williams 1962, Turiaf et al. 1963).

In der Mehrzahl der Fälle lag sie zwischen 7,5 und 12,5 mg. Es gab aber eine Reihe von Kranken, die dauernd zwischen 15 und 20 mg benötigten. In den Fällen, in denen eine Erhaltungsdosis von 5 oder 6,25 mg täglich für längere Perioden erreicht wurde, war vielfach das geringere Körpergewicht der Grund für die geringe Dosis (15 solcher Fälle hatten ein Durchschnittsgewicht von 57,5 kg). In den anderen Fällen ist es nicht sicher, ob es sich um eine echte Erhaltungsdosis gehandelt hat. Es ist nämlich bei diesen Fällen oft möglich, die Dosis weiter zu verringern und schließlich das Corticoid völlig abzusetzen. Über kurz oder lang kommt es dann aber wieder zu asthmatischen Beschwerden, und die Erhaltungsdosis muß von neuem ermittelt werden. Sie liegt dann zunächst in der Nähe von 10 mg, aber später wird inre Reduktion wieder wie vorher möglich. In diesen Fällen war es zu einer zeitweisen Remission gekommen, während der Corticosteroide nicht erforderlich waren. Wann

diese Remission eintritt, ist nicht aus dem Befinden des Kranken zu ermitteln. Dieser Zeitpunkt kann möglicherweise frühzeitig erreicht werden, sodaß schon Beschwerdefreiheit bei einer "Erhaltungsdosis" von 6,25 mg Prednison ihren Beginn ankündigt. Da die Dauer der Remission zwischen einigen Wochen und Monaten schwankt, kann sich ihr Ende naturgemäß zu jeder beliebigen Zeit während der graduellen Dosisverminderung unter 7,5 mg ankündigen. Es kann so den Anschein haben, als ob beispielsweise 3,75 mg die Erhaltungsdosis gewesen sei. In Wirklichkeit aber mag schon seit Wochen kein Corticoid mehr erforderlich gewesen sein, nämlich als die Dosis noch 7,5 mg täglich war oder noch früher. Es ist möglich, daß die mancherorts noch üblichen Erhaltungsdosen von 5 mg pro Tag (Arnoldsson 1958) in Wirklichkeit nicht mehr erforderlich waren.

Die Verminderung der Erhaltungsdosis wird gelegentlich durch psychische Faktoren kompliziert. Die Kranken sind von der Corticoidwirkung oft so beeindruckt, daß sie zwar der Verminderung der Dosis gern zustimmen. Die völlige Absetzung aber stößt manchmal auf einen Widerstand, der mit Süchtigkeit sicher nichts zu tun hat, sondern auf der Befürchtung beruht, daß das Asthma bei völliger Absetzung des Corticoids wieder auftreten werde. Es läßt sich nicht ausschließen, daß diese Befürchtung als ein das Asthmarezidiv förderndes Moment wirkt. Diese Möglichkeit kann aber nicht als Grund gelten, die Corticoidbehandlung bei nicht vorliegender Indikation fortzusetzen.

Die Verwendung von Corticoidkombinationen, in denen Aspirin, Aminophenazon, Ephedrin, Aminophyllin, Tranquilizer und andere Substanzen mit kleinen Corticoidmengen in Tabletten- oder Pulverform vermischt sind, ist nicht zu empfehlen. Die Prednisonmenge in diesen Kombinationen ist in der Regel zwischen 0,75 und 1,5 mg, liegt aber auch bei dreimaliger Dosis pro Tag unter der Erhaltungsdosis und ist sicher ganz ungeeignet zur Einleitung einer Corticoid-

behandlung. Der von den Produzenten solcher Mischungen behauptete "Spareffekt" ist bisher am Menschen nicht erwiesen. Die Verabreichung solcher minimaler Dosen bei schwerem Asthma birgt die Gefahr der Unterdosierung im entscheidenden Moment und kann so zum tödlichen Ausgang beitragen. Ganz abgesehen hiervon ist solchen fixen Arzneikombinationen vom pharmakologischen Standpunkt aus zu widerraten, weil die Dosis nicht individuell verändert werden kann.

Die Tatsache, daß in unseren Untersuchungen die durchschnittliche Erhaltungsdosis eine ähnliche war wie die von anderer Seite berichtete, und daß sie sich im Laufe der Beobachtungszeit nicht wesentlich verändert hat, spricht gegen das Vorkommen von Toleranz gegenüber den Corticosteroiden. Zwar war es in vielen Fällen von interkurrenten Infektionen oder von Antigenexposition nötig, die Dosis vorübergehend zu erhöhen. Wenn sie um 50% oder 100% erhöht wurde, kam es in der Regel zum Ausgleich der eingetretenen Verschlimmerung, und die Dosis konnte allmählich wieder auf das frühere Niveau gesenkt werden. Zu solchen zeitweisen Dosiserhöhungen kam es bei vielen Kranken. Bei manchen von ihnen konnte die Ursache der zeitweisen Verschlimmerung nicht ermittelt werden.

Über die Dosierung bei Kindern haben wir geringe Erfahrung. Obwohl eine große Anzahl von asthmatischen Kindern behandelt wurde, war es nur in einem Fall nötig, Corticoide zu verordnen. Bei alten Patienten (über 65 Jahre), unter ihnen 5 über 80-jährige Kranke, haben wir in geeigneten Fällen Prednison in der gleichen Weise verordnet wie im mittleren Alter.

Nur in denjenigen Fällen, in denen Prednison nicht vertragen wurde (z.B. wegen Magenbeschwerden), wurde es durch Triamcinolon oder Dexamethason ersetzt. Bei diesem Übergang wurde die Erhaltungsdosis neu ermittelt, da das Dosisverhältnis individuell stark schwankt. In der Regel

wurde das Verhältnis von Dexamethason : Triamcinolon : Prednison mit 1 : 3 : 5 angenommen, d.h. für 5 mg Prednison konnte 3 mg Triamcinolon oder 1 mg Dexamethason substituiert werden (Stresemann 1959). Von der Verwendung anderer Corticosteroide als Prednison, Prednisolon, Triamcinolon und Dexamethason wurde abgesehen. Einige der neueren Corticosteroide haben keine nachweislichen Vorteile gegenüber den früheren Verbindungen, sind aber wesentlich teurer als Prednison.

Besonderer Erwähnung bedürfen die relativ seltenen Fälle, in denen eine Erhaltungsdosis von 20 oder 30 mg Prednison nicht ausreichte. In den ersten 10 Jahren der Prednisonbehandlung wurde es als zu großes Wagnis empfunden, für längere Zeit hohe Prednisondosen zu geben. Es wurden aber im Laufe der Zeit einige Kranke beobachtet, die sich auf 30 mg Prednison nicht besserten und bedrohliche Zustände von Status asthmaticus entwickelten. In diesen Fällen blieb nichts übrig als die Dosis zu erhöhen und auf dieser Höhe zu lassen, da jeder Versuch der Erniedrigung eine gefährliche Verschlechterung brachte. Zur Zeit sind 5 solche Patienten in unserer Beobachtung bei denen die Erhaltungsdosis seit längerer Zeit - zum Teil seit 2 Jahren - zwischen 40 und 100 mg pro Tag liegt. Sämtliche 5 Patienten haben eine schwere, durch Prednison nur teilweise beeinflußte Hypersekretion. Die Prognose in diesen Fällen ist zweifelhaft. Wir haben bisher bei ihnen keine der in solchen Fällen zu erwartenden schweren Nebenwirkungen beobachtet.

Die früher in manchen Kliniken üblichen Injektionen von ACTH zur "Stimulation" der Nebennierenrinde während und besonders am Ende der Corticoidbehandlung ist in der vorliegenden Untersuchungsreihe niemals angewendet worden, da ihre experimentelle Grundlage nicht gesichert erschien. Irgendwelche nachteiligen Folgen sind nicht beobachtet worden. Die sehr allmähliche Verringerung der Corticoidtagesmenge scheint ausreichend um einen schädlichen Einfluß

der Corticoidabsetzung zu vermeiden.

3. Nebenwirkungen.

Magenbeschwerden sind unter Prednisonbehandlung häufig (Dordick und Gluck 1955, Barach et al. 1955, Criep 1956, Bock 1956, Turiaf et al. 1963) beobachtet worden und können durch Ulcera verursacht sein (Kern et al. 1957, Arnoldsson 1958, Irwin und Burrage 1958, Meltzer et al. 1958, Sherwood et al. 1960, Rees und Williams 1962, Turiaf et al. 1963). Eine große Anzahl von vorwiegend tierexperimentellen Untersuchungen wollen zur Klärung der Genese sog. "Steroidulcera" eine vermehrte Produktion von Magensalzsäure und Uropepsin (Gray et al. 1951 - 1957, Plainos et al. 1958 - 1962, Gerity et al. 1954) verantwortlich machen. Bragstedt et al. (1956) und Beck et al. (1960) konnten diese Beobachtung nicht bestätigen. Nach kritischer Prüfung der vorliegenden Untersuchungen folgern Spiro und Milles (1960) in einer Übersicht, daß eine Stimulation der Magensekretion nicht in jedem Fall, sondern nur bei prädisponierten Personen und nur bei Verabreichung von Corticosteroiden oder ACTH über längere Zeiträume erfolgt. Auf die Bedeutung der Schutzfunktion des Magenschleims, seine Verminderung und dadurch bedingte Viskositätsabnahme infolge Corticosteroid- und ACTH-Therapie weisen mehrere Autoren hin (Hollander 1954, Hirschowitz et al. 1955, Turiaf et al. 1959). Cramer und Nadel (1956) sowie Skoryna und Mitarbeiter (1958) versuchen eine Erklärung der Steroidulcera aus pathologisch-histologischer Sicht. Während eine ganze Reihe von Autoren (Sandweiss 1954, Olleros und Galindo 1957, Arnoldsson 1958, Evans 1958, Kammerer et al. 1958, Gedda und Moritz 1959) feststellten, daß bei ihren Untersuchungsserien unter Corticoiden in einem großen Prozentsatz Ulcera ventriculi vorkamen, haben wir ausschließlich Ulcera duodeni gesehen. Mehrere Autoren (Arnoldsson 1958, Black et al. 1957, Laitinen 1958, Bulgrin et al. 1960, Sherwood et al. 1960) haben den Nachweis geführt, daß Magen- und Duodenalulcera auch während einer Corticoidbe-

handlung zur Rückbildung kommen können. Traten bei unseren Patienten Magenbeschwerden mit epigastrischen Schmerzen auf, so klangen diese häufig unter Behandlung mit Antacida oder Atropin ab. Wenn die Beschwerden längere Zeit anhielten, wurde eine Röntgenuntersuchung vorgenommen. Die röntgenologisch gesicherte Ulcushäufigkeit unter unseren Patienten beträgt 2% und liegt damit im Bereich der Erwartung dieser Erkrankung in einer normalen Bevölkerung. Bei dieser geringen Häufigkeit von Ulcus in unserer Untersuchungsreihe kann gefolgert werden, daß bei unseren Erhaltungsdosen die Ulcusgefahr sehr gering ist. Wir nehmen an, daß die Gefahr einer Ulcusentstehung möglicherweise bei höheren Corticoiddosen besteht. Von unseren 6 Patienten, die Prednisonerhaltungsdosen zwischen 40 und 100 mg erhalten bzw. erhalten haben, hat bisher keiner ein Ulcus entwickelt. Es ist jedoch möglich, daß stumme Ulcera vorgekommen sind, die wir nicht beobachtet haben. Nur durch regelmäßige Röntgenaufnahmen hätten solche stummen Ulcera entdeckt werden können.

In keinem unserer 8 Diabetesfälle stellte der Diabetes ein therapeutisches Problem dar. Kein Patient hatte während der Corticosteroidbehandlung ein diabetisches Koma. Diese Beobachtungen sprechen nicht dafür, daß das Vorbestehen eines Diabetes mellitus oder sein Auftreten während einer langfristigen Corticosteroidtherapie des Asthma bronchiale eine ernste Komplikation war oder zu einer solchen führte. Auch Arnoldsson (1958) sah bei seinen 144 mit Corticoiden behandelten Patienten kein einziges Mal die Aktivierung eines latenten Diabetes und die 4 Fälle von leichtem Diabetes bei Turiaf (1963) waren rein diätetisch reguliert. Sauer und Rausch-Stroomann (1964) berichten über 25 Fälle von Steroiddiabetes, die zum großen Teil Insulin benötigten. Die Corticoid- oder ACTH-Dosis und die Dauer der Behandlung bis zur Manifestation des Diabetes waren sehr unterschiedlich. Bei 5 Fällen kam es zu spontanem Rückgang der diabetischen Stoff-

wechsellage trotz gleichbleibender Corticoiddosis. In keinem Fall war Asthma bronchiale die Ursache der Corticoidbehandlung.

Es ist keineswegs sicher, ob in den 4 Fällen von Bluthochdruck das Corticoid in jedem Fall die Ursache der Blutdrucksteigerung war. Allerdings ist bei einem Patienten, bei dem das Corticoid abgesetzt werden konnte, auch der Blutdruck wieder auf Ausgangswerte gesunken. Wir hatten außerdem, wie zu erwarten, einige Hypertoniker unter unseren Asthmapatienten; doch konnten wir eine Zunahme der hypertonischen Blutdruckwerte im Laufe der Corticoidbehandlung bei diesen Patienten nicht feststellen. Wie in anderen Fällen von essentiellem Hypertonus fanden wir zwar Schwankungen der in unterschiedlichen Abständen gemessenen Blutdruckwerte, doch ließ sich eine Tendenz zum Ansteigen des arteriellen Blutdrucks innerhalb des Behandlungszeitraums nicht erkennen.

Das Vorkommen von Corticoidpurpura veranlaßte uns in keinem Fall zur Unterbrechung der Corticoidbehandlung. Diese Patienten waren auch, abgesehen von ihren Hauterscheinungen, frei von anderen Krankheitserscheinungen, die als weitere Auswirkungen dieser Purpura zu deuten gewesen wären. Scarborough und Shuster (1960) haben bei 11 Patienten mit Corticoidpurpura ausgedehnte hämatologische Untersuchungen durchgeführt, aber keine derartige Ursache finden können. Gestützt auf histologische Vergleichsstudien machen sie eine durch Corticosteroide induzierte Verminderung der entzündlichen Zellreaktion sowie Veränderungen im kollagenen Bindegewebe - ähnlich wie bei der senilen Purpura - dafür verantwortlich. Auch andere Autoren haben Purpura bei der langfristigen Behandlung des Asthmas mit Corticosteroiden beschrieben (Rees und Williams 1962, Puriaf et al. 1963). Auffallend ist, daß die überwiegende Anzahl unserer Patienten mit Corticoidpurpura Frauen sind und daß jüngere Patienten nicht betroffen sind (Mindestalter in unserer Serie 49

Jahre). Von den beiden männlichen Patienten wird der eine seit etwa einem Jahr mit sehr hohen Prednisondosen (ca. 40 mg pro Tag) behandelt, der andere hat seit 5 Jahren eine durchschnittliche Erhaltungsdosis von 10 mg Prednison täglich.

Schwächzustände der Muskulatur nach Triamcinolon sind in der Literatur mehrfach (Dubois 1958, Freyburg et al. 1958, Williams 1959) beschrieben und als Triamcinolon-Myopathie bezeichnet worden. Bei unseren 7 Fällen wurde sofort ein anderes Corticoid gegeben und es kam in allen Fällen zur Rückbildung der muskulären Schwächezustände.

Eine Nebenwirkung, auf die besonders zu Beginn der Ära der Corticoidbehandlung hingewiesen wurde (Dougherty und. Schneebeli 1950, Ragan et al. 1949), ist die sogenannte antiphlogistische Wirkung dieser Substanzen. Die klinischen Zeichen einer Infektionskrankheit und die mesenchymalen Abwehrreaktionen werden unterdrückt, die natürliche Resistenz gegen Infektionen wird stark herabgesetzt. Aus der Literatur sind Berichte über das Aufflammen latenter Infektionen unter Corticosteroiden (Popov et al. 1964) und besonders über die Exacerbation bzw. Reaktivierung tuberkulöser Prozesse (Nettesheim und Meissner 1956, Brun und Vallier 1957, Renovanz und Tiburtius 1957, Schoen und Finke 1958, Shubin et al. 1958 und 1959, Bergqvist 1959, Flagerup 1959, Mackinnon 1959, Schwander 1959, Treppinger 1959, Kuntz 1960, Spink 1960) bekannt. Wir wissen aus Röntgenbefunden, daß eine ganze Reihe unserer Patienten inaktive spezifische Lungenprozesse haben. Wir haben in keinem Fall ein Aufflammen solcher Prozesse unter der Dauerbehandlung mit Corticosteroiden erlebt. Es ist ferner eine weit verbreitete Meinung, daß die Verwendung von Corticosteroiden im Falle bakterieller Infekte der Atemwege die gleichzeitige Anwendung von Antibiotika erforderlich macht ("Abdecken" mit Antibiotika). Wir haben nie eine Verschlimmerung chronischer oder akuter bakterieller Bronchialinfekte infolge fortgesetzter Corti-

coidbehandlung gesehen und haben sogar in vielen Fällen die Corticoiddosis kurzfristig erhöht, wenn ein Patient an einem akuten interkurrenten Infekt der Atemwege litt, ohne zusätzlich Antibiotika zu geben. In keinem Fall hat dieses Vorgehen zu einer Propagierung des Infektes geführt. Nach unserer Auffassung ist eine Zurückhaltung in der langfristigen Anwendung von Corticoiden in der von uns vorgenommenen Dosierung bei chronischen Bronchialasthmatikern wegen Bedenken gegenüber einem aktivierenden Einfluß auf bakterielle Infektionen der erwähnten Art nicht gerechtfertigt. Auch Arnoldsson (1958) und Turiaf et al. (1963) konnten bei ähnlich niedrigen Erhaltungsdosen eine das übliche Ausmaß überschreitende Infektionsgefahr und -ausbreitung nicht feststellen.

Mondgesicht, Gewichtszunahme und Ödemneigung sind mehrfach aufgetreten, waren aber in keinem Fall so schwerwiegend, daß das Corticoid abgesetzt werden mußte. Diese Nebenwirkungen traten etwas häufiger nach Dexamethason als nach Prednison und Triamcinolon auf. Striae traten bei 2 sehr jungen Patienten auf, die vorübergehend oder über längere Zeiträume sehr hohe Prednisondosen benötigten, ferner bei einer 30-jährigen Frau mit einer Erhaltungsdosis von 1,75 mg Dexamethason und einem 50-jährigen Mann mit einer Erhaltungsdosis von 12 mg Triamcinolon, der jedoch teilweise über Monate auch sehr hohe Prednisondosen (32 mg täglich) erhalten hat. Hypertrichose trat bei 3 Patientinnen auf. Eine Abhängigkeit von der Dosis, der Corticoidart oder dem Alter der Patienten läßt sich nicht erkennen.

Osteoporose ist eine der gefürchtesten Komplikationen der Dauerbehandlung mit Corticosteroiden. Schon 1950 berichten Bohland und Headley über Osteoporose und Spontanfrakturen bei 2 älteren Patienten mit Polyarthritis, die mit ACTH und Cortison behandelt worden waren. Demartini et al. (1952) weisen bei 5 vorwiegend älteren Corticoidpatientinnen Osteoporose und Kompressionsfrakturen der Wirbelsäule nach. Sie

waren zwischen 2 und 20 Monaten wegen chronischer Polyarthritis mit Cortison behandelt worden. Ähnliche Fälle wurden von Teicher und Nelson (1952), Irwin et al. (1954), Bunim et al. 1955), Burrage et al. (1955) beschrieben. Reifenstein (1956) hat aus der Literatur 38 Osteoporosefälle mit Spontanfrakturen meist der Wirbelsäule bei langfristig mit Corticoiden behandelten Patienten zusammengetragen. Arnoldson (1958) hat bei seinen Corticoidpatienten in 19,5% röntgenologische Osteoporosezeichen gesehen gegenüber 10,9% bei einer vergleichbaren Asthmatikergruppe ohne Corticoid. Rees und Williams (1962) haben unter 317 Corticoidpatienten 32 Mal (=10,1%) Osteoporose beobachtet, und bei 4 von diesen Fällen wurden röntgenologisch Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper nachgewiesen. Turiaf et al. (1963) berichten über Komplikationen am Skelettsystem bei 64 (=24%) von 268 Patienten, in 50 Fällen handelt es sich dabei um eine Osteoporose der Wirbelsäule; eine Zusammensinterung von Wirbelkörpern wurde 7 Mal sichtbar. Charpin et al. (1963) hat unter 256 mit Corticoiden behandelten Asthmatikern 5 Spontanfrakturen der Wirbelsäule gesehen. Bei 33 ausgewählten Kranken wurden verschiedene klinische Funktionsproben, Röntgenaufnahmen und Knochenbiopsien durchgeführt. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß 15 von diesen 33 Patienten Zeichen von Knochenrarefizierung hatten. In unserer Serie von 101 Patienten waren 32 typische Osteoporosefälle. Diese sind aber keinesfalls ausschließlich durch die Cortcosteroide verursacht worden; denn in 6 von 16 Fällen, die zu Beginn der Behandlung untersucht worden waren, bestand schon anfangs eine in bezug auf das Alter und Geschlecht unphysiologische Osteoporose, die während der Behandlung bei 5 Patienten noch weiter fortgeschritten ist. Es müssen also noch andere Osteoporose begünstigende Faktoren vorhanden sein, die auch während der Corticoidbehandlung weiter eingewirkt und den weiteren Fortschritt der Osteoporose allein oder zusammen mit den Corticosteroiden verursacht haben können.

Wir haben also in 31,7% von 101 untersuchten Patienten typische Osteoporose beobachtet, eine Zahl, die trotz der unterschiedlichen Methodik nicht wesentlich von den oben erwähnten Beobachtungen anderer Autoren abweicht. Es ist ja auch im Hinblick auf die Beobachtungen von Arnoldsson bei nicht mit Corticoiden behandelten Asthmatikern zu folgern, daß die Osteoporose nicht ausschließlich auf diese Behandlung zurückzuführen ist. Das weibliche Geschlecht und das höhere Alter waren in unserer Serie ganz vorzugsweise von einer Osteoporose der Wirbelsäule betroffen. Andererseits hatte man den Eindruck, daß praedisponierende Faktoren eine Rolle spielten; denn die Demineralisation der Wirbelkörper hat bei 5 von 6 Patienten, die schon zu Beginn der Corticoidtherapie einen verminderten Hydroxylapatitgehalt zeigten, den altersphysiologischen Mineralabbau weiterhin deutlich überschritten. Nur bei einer Patientin, die Osteoporose entwickelte, war diese zu Beginn der Therapie nicht vorhanden.

Die Patienten mit typischer Osteoporose selbst mit Wirbelkörpereinbrüchen hatten geringe oder gar keine Beschwerden. Wir haben die Corticoidbehandlung in allen Fällen mit der geringsten möglichen Dosis fortgesetzt. Stresemann und Krokowski (im Druck) werden ausführlicher über die Frage der Osteoporose bei diesen Patienten berichten.

Schwere psychische Störungen, wie Psychoneurosen oder schwere Depressionen, sind unter Corticoidbehandlung beschrieben (Franklin et al. 1952, Pasteur Vallery-Radot et al. 1956, Walton 1956, Good et al. 1957, Arnoldsson 1958, Hofman und Sohns 1960, Spencer et al. 1962), wurden in unserer Serie jedoch nie beobachtet. Bei unseren Patienten spielten auch leichtere psychische und Schlafstörungen, wie berichtet, eine untergeordnete Rolle.

Die von Salassa et al. (1953) beschriebene Rindenatrophie der Nebennieren nach Corticoidbehandlung dürfte auch

bei einem Teil der hier beschriebenen Patienten eingetreten sein. Irgendwelche Nachteile aus dieser Entwicklung sind uns bei Patienten, die laufend unter unserer Kontrolle waren, nicht bekannt geworden. In der Literatur sind jedoch Todesfälle infolge Nebenniereninsuffizienz bei Patienten beschrieben, die aus irgendwelchen Gründen eine langfristige Corticoidbehandlung abrupt abgebrochen haben (Good et al. 1959, Calcins et al. 1960, Capper und Moser 1960) oder bei denen ein schwerer operativer Eingriff (Salassa et al. 1953, Lewis et al. 1953, Stanley und Brooke 1957, Winstone und Brocke 1961) oder ein schwerer Infekt (Stevens 1960) und ähnlich schwere Stressituationen vorkamen. Unseren Patienten unter Erhaltungsdosen wurde eingeschärft, daß sie bei irgendwelchen akuten Erkrankungen oder Unfällen den Arzt auf diese Behandlung aufmerksam machen müssen. Sie erhielten eine Karte mit entsprechender Information, die sie immer bei sich führen sollten. Bei einer Operation wurde entsprechend vorgeschlagen die Dosis je nach der Schwere des Eingriffs zu erhöhen.

4. Todesfälle.

24 von unseren Patienten sind bis Juli 1965 verstorben. Es ist aber möglich, daß diese Zahl durch Todesfälle von Patienten vermehrt wird, die wir aus den Augen verloren haben. Als Todesursache ist 11 Mal ein Rechtsherzversagen angegeben worden. In 14 Fällen ist uns das Sektionsergebnis der Lungen bekannt. Davon war in 9 Fällen ein destruktives Lungenemphysem nachweisbar, in 2 Fällen handelte es sich ausschließlich um eine akute Lungenüberblähung infolge Status asthmaticus. Von diesen beiden Patientinnen war die eine schon 2 1/2 Jahre nicht mehr unter unserer ambulanten Beobachtung gewesen und hatte in dieser Zeit auch keine Corticoide. Es kam schließlich zum tödlichen Status asthmaticus. Häufige, sehr schwere und langanhaltende Dyspnoezustände waren viele Monate lang vorausgegangen. Bei der anderen 33-jährigen Patientin wur-

de ohne unser Wissen, kurze Zeit nachdem sie uns nicht mehr aufgesucht hatte, das rechte Ganglion caroticum entfernt. Im Anschluß daran wurde immer wieder vergeblich versucht das Corticoid abzusetzen. Dabei traten schwerste Anfälle von Ruhedyspnoe auf. Vier Monate nach der Ganglionextirpation ist die Patientin im Status asthmaticus verstorben. Sie war in diesen 4 Monaten mit nur 11 Tagen Unterbrechung in Krankenhausbehandlung. In diesen beiden und bei 3 weiteren Fällen ist destruktives Lungenemphysem nicht vorgekommen oder nicht ausdrücklich erwähnt worden. Es mag hier ein ähnlicher Lungenbefund vorgelegen haben wie ihn Gough (1961) beim unkomplizierten Asthma beschrieben hat.

In 2 Fällen war die Todesursache eine Lungenarterienembolie, einmal ein Koma hepaticum bei Lebercirrhose. Dreimal wurde im Sektionsbericht eine schmale Nebennierenrinde und einmal ein relativ guter Lipoidgehalt beider Nebennierenrinden erwähnt. Bei keinem der Kranken, die während oder in engem zeitlichen Zusammenhang mit unserer poliklinischen Beobachtung gestorben sind, bestand der Verdacht, daß die Corticoidbehandlung die Todesursache war. Dies muß hervorgehoben werden, da in früheren Jahren Todesfälle infolge Corticoidbehandlung beschrieben worden sind, unter denen aber ein großer Teil auf eine unzureichende Corticoidmedikation zurückzuführen war. In diesem Zusammenhang verdient ein Todesfall besonderer Erwähnung. Es handelte sich um eine 22-jährige Patientin, die seit ihrem 2. Lebensjahr schweres, allergisches Asthma hatte und insgesamt 5 1/2 Jahre Corticoide bekam. Sie war mit einer Prednisonerhaltungsdosis von 7,5 mg im Gleichgewicht und mit Ausnahme kurzer Perioden nach Infekten der Atemwege fast beschwerdefrei und arbeitsfähig geblieben. Im 3. Monat einer Schwangerschaft hat sie, nachdem sie über ein Jahr nicht mehr unsere Poliklinik aufgesucht hatte, ihre Prednisonerhaltungsdosis weggelassen. Innerhalb weniger Tage war sie im Status asthmaticus und kam ins Krankenhaus. Sie verstarb trotz intensiver zweitägiger Therapie im Status asthmaticus. Ein sehr ähnlicher Fall betrifft einen 50-jährigen

Mann, bei dem in einem Lungenkrankenhaus die Corticoiderhaltungsdosis (12 mg Triamcinolon täglich) abgesetzt wurde, da das Asthma auf psychogene Ursachen zurückgeführt wurde. Er ist nach schweren Anfällen von Ruhedyspnoe gestorben, nachdem er 40 Tage kein Corticosteroid bzw. ACTH erhalten hatte.

5. Mißerfolge.

Bei 12 Patienten haben wir mit Corticosteroiden keine Besserung erzielen können. Davon haben einige die Behandlung nicht lange genug fortgesetzt, sodaß ein Erfolg hätte erzielt werden können. In anderen Fällen blieb ein Erfolg möglicherweise deswegen aus, weil die Dosis nicht hoch genug angesetzt wurde. Bei den übrigen Mißerfolgen handelte es sich um Fälle von "atypischem" Asthma. Diese Patienten hatten keine unprovozierten Ruhedyspnoeanfälle, sondern ihre Beschwerden waren eher die einer chronischen Bronchitis, eventuell mit destruktivem Emphysem. Es ist bisher nicht sicher erwiesen, ob in solchen Fällen Corticoidbehandlung erfolgreich ist. Es bestehen aber experimentelle Anhaltspunkte hierfür (Turiaf et al. 1963), und es sind klinische Berichte über Erfolge bekannt geworden (Arbesman et al. 1952, Brown 1958, Freedman 1963, Hurford et al. 1963, Stuart-Harris et al. 1964). Unter den hier beschriebenen Kranken waren 34, die ein solches atypisches Asthma hatten. Von diesen wurden 25 gebessert, aber in 9 Fällen blieb jeder Erfolg aus. Bei diesen war die Dosierung vielleicht zu niedrig oder der Behandlungsversuch nicht ausgedehnt genug. Es besteht natürlich auch die Möglichkeit, daß in diesen Fällen das Vorhandensein von destruktivem Emphysem eine Besserung verhindert hat. Lowell et al. (1953) und Fletcher (1958) sind der Ansicht, daß der therapeutische Erfolg der Corticoidtherapie ein Maßstab für die irreversiblen Lungenveränderungen sei und somit diagnostische und prognostische Hinweise gebe. Brown (1958) sowie Livingstone und Davies (1961) weisen darauf hin, daß die besten Ergebnisse bei jenen Patienten mit typischem und atypischem Asthma erzielt werden, die große Mengen von Eosinophilen im Auswurf haben. Freedman (1963) beobachtete einen signifikanten Anstieg der spirometrischen Werte nur bei solchen Patienten mit atypischem Asthma, deren Fa-

milien- oder Eigenanamnese auf eine allergische Disposition hindeutete. Auf die Verminderung der Expektoration durch Corticosteroide bei chronischen Bronchitikern macht Israel-Asselain (1964) aufmerksam. Andere Autoren (Morgan und Rusche 1964) haben keinen signifikanten Anstieg der spirometrischen Werte bei Kranken mit chronischer Bronchitis oder Emphysem gesehen. Die vorliegenden Untersuchungen sind nur an einer sehr kleinen Anzahl von Patienten durchgeführt worden. Die Frage, wie weit Corticosteroide in solchen Fällen erfolgreich angewandt werden können, sollte deshalb an einem größeren Krankengut untersucht werden.

Zusammenfassung.

1. Von 1956 bis 1965 wurden 249 chronische Asthmatiker über lange Zeiträume mit Corticosteroiden behandelt.

2. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis war 9,9 mg Prednison. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 1/2 und 8 Jahren.

3. In den meisten Fällen gelang es, die Krankheitsbeschwerden durch die Corticoidbehandlung auf ein erträgliches Maß zu reduzieren und die Arbeitsfähigkeit zu erhalten. Hierzu war jedoch die Zuhilfenahme anderer Medikamente (Antispasmodika, Antihistamine und Jodkali) notwendig. In 12 Fällen hatte die Behandlung keinen Erfolg.

4. 6 Patienten benötigten unerwartet hohe Erhaltungsdosen (40 bis 100 mg Prednison pro Tag).

5. Der Umfang und die Intensität der Nebenwirkungen war mit Ausnahme der Osteoporose gering. Osteoporose fand sich in 31,7% der röntgenologisch untersuchten Fälle. Die im Vergleich zu den älteren Literaturangaben geringe Bedeutung der Nebenwirkungen wird auf die niedrige Erhaltungsdosis zurückgeführt.

6. Todesfälle als Folge der Corticoidbehandlung wurden nicht beobachtet.

L i t e r a t u r .

1. American Thoracic Society. - Amer. Rev. resp. Dis. 85, 762, 1962.
2. Andersson, E. - Acta allergol. 9, 297, 1955.
3. Andersson, E. & Bruun, E. - Acta allergol., suppl. VII, 275, 1960.
4. Arbesman, C. E., Schneider, M. A., Green, D. G. & Osgood, H. - J. Allergy 23, 293, 1952.
5. Arbesman, C. E. & Richard, N. B. - J. Allergy 25, 306, 1954.
6. Arbesman, C. E. & Ehrenreich, R. J. - J. Allergy 26, 189, 1955.
7. Arbesman, C. E. & Ehrenreich, R. J. - J. Allergy 27, 297, 1956.
8. Arnoldsson, H. & Pipkorn, U. - Svenk. Läkartidning 47, 2797, 1950.
9. Arnoldsson, H. - Acta allergol., suppl. VI, 1958.
10. Arth, G. E., Johnston, D. B. R., Fried, J., Spooner, V. W., Hoff, D. R. & Sarett, L. H. - J. Am. Chem. Soc. 80, 3160, 1958.
11. Baldwin, H. S. & de Gara, P. F. - J. Allergy 23, 15, 1952.
12. Baldwin, H.S., Dworetzky, M., Isaacs N. J. - J. Allergy 32, 109, 1961.
13. Barach, A. L., Bickerman, H. A. & Beck, G. J. - Dis. Chest. 27, 515, 1955.
14. Beck, I. P., Fletcher, H. W., Mc. Kenna, R. D. & Griff, H. - Gastroenterology 38, 740, 1960.
15. Bergqvist, S. - Svensk. Läkartidning 56, 2964, 1959.
16. Bernstein, S., Lenhard, R., Allen, W. S. & Heller, M. - J. Am. Chem. Soc. 78, 5693, 1956.
17. Bunim, J. J., Black, R. L., Bollet, A. J. & Pechet, M. M. - Ann. New York Acad. Sc. 61, 558, 1955.
18. Bunim, J. J., Pechet, M. M. & Bollet, A. J. - J.A.M.A. 157, 311, 1955.

19. Bunim, J. J., Ziff, M. & Mc. Even, C. - Am. J. Med. 18, 27, 1955.
20. Bickerman, H. A. & Barach, A. L. - J. Allergy 25, 312, 1954.
21. Bock, H. E. - Verhandl. dtsch. Gesellsch. inn. Med. 38, 288, 1956.
22. Bohland, E. W. & Haedley, N. E. - J.A.M.A. 144, 365, 1950.
23. Bordley, J. E., Carey, R. A., Harvey, A. M., Howard, J. E., Kattus, A. A., Newman, E. V. & Winkenwerder, W. L. - Bull. Johns Hopkins Hosp. 85, 396, 1949.
24. Brown, E. B., Seideman, T., Seigelaub, A. B. & Popovitz, C. - J. Allergy 30, 484, 1959.
25. Brown, H. M. - Lancet II, 1245, 1958.
26. Brun, J. & Vallier, J. - Sem. Hop. Paris 4063, 1957.
27. Burger, W. - Med. Klin. 55, 1484, 1960.
28. Burrage, W. S., Irwin, J. W. & Gibson, J. S. - J. Allergy 23, 310, 1952.
29. Burrage, W. S. & Irwin, J. W. - New Engl. J. Med. 248, 679, 1953.
30. Burrage, W. S., Ritschie, A. C., Mausman, H. C. Jr., Irwin, J. W. & Russfield, A. B. - Ann. Int. Med. 43, 1001, 1955.
31. Burrows, B., Niden, A. H., Fletcher, C. M. & Jones, N. L. - Amer. Rev. resp. Dis. 90, 14, 1964.
32. Calkins, E., Engel, L. L., Mitchell, D. M., Carter, P. & Bauer, W. - Arth. & Rheum. 3, 204, 1960.
33. Capper, R. S. & Moser, R. H. - Amer. J. Med. Sc. 239, 261, 1960.
34. Carey, R. A., Harvey, A. M., Howard, J. E. & Winkenwerder, W. L. - Bull. Johns Hopkins Hosp. 87, 387, 1950.
35. Carryer, H. M., Koelsche, G. A., Prickman, L. E., Maytum, C. K., Lake, C. F. & Williams, H. L. - J. Allergy 21, 282, 1950.

36. Charpin, J., Payan, H., Luccioni, R., Lieutaud, R., Ohresser, Ph. & Nicdino, J. - Sem. hop. 39, 2129, 1963.
37. Ciba Guest Symposium. - Thorax 14, 286, 1959.
38. Cramer, L. M. & Nadel, E. M. - Am. J. Path. 32, 659, 1956.
39. Criep, L. H. - J. Allergy 27, 220, 1956.
40. Demartini, F., Grokoest, A. W. & Ragan, C. - J.A.M.A. 149, 750, 1952.
41. Dordick, J. R. & Gluck, E. J. - J.A.M.A. 158, 166, 1955.
42. Dougherty, T. F. & Schneebeli, G. L. - Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 75, 854, 1950.
43. Dragstedt, L. R., Ragins, H., Dragstedt, L. R. Jr. & Evans, S. O. - Ann. Surg. 144, 450, 1956.
44. Dubois, E. L. - J.A.M.A. 167, 1590, 1958.
45. Duvenci, J., Chodosh, S. & Segal, M. S. - Ann. Allergy 17, 695, 1959.
46. Evans, K. T. - Brit. J. Radiol. 31, 307, 1958.
47. Feinberg, S. M., Dannenberg, T. B. & Malkiel, S. - J. Allergy 22, 195, 1951.
48. Feinberg, S. M., Feinberg, A. R. & Fisherman, E. W. - J.A.M.A. 167, 58, 1958.
49. Flagerup, L. - Svensk. Läkartidning 56, 2960, 1959.
50. Freedman, B. J. - Brit. Med. J. 5371, 1509, 1963.
51. Freyburg, R. H., Berntsen, C. A. Jr. & Hellman, L. - Arth. & Rheum. 1, 215, 1958.
52. Friedlaender, S. & Friedlaender, A. S. - J. Allergy 21, 303, 1950.
53. Friedlaender, S. & Friedlaender, A. S. - J. Allergy 22, 291, 1951.
54. Friedlaender, S. & Friedlaender, A. S. - J.A.M.A. 146, 1381, 1951.
55. Friedlaender, S. & Friedlaender, A. S. - Antibiotic. Med. 5, 315, 1958.
56. Franklin, W., Lowell, F. C., Schiller, I. W. & Beale, H. D. - J. Allergy 23, 27, 1952.

57. Fyles, T. W., Pare, J. A. P. & Rose, B. - J. Allergy 26, 340, 1955.
58. Gedda, P. O. & Moritz, U. - Acta rheumat. Scand. 4, 249, 1959.
59. Gerity, P. J., Camilleri, J. A. & Hayes, M. A. - S. Forum 5, 285, 1954.
60. Gelfand, H. H. - J. Allergy 24, 510, 1953.
61. Good, R. A., Vernier, R. L. & Smith, R. T. - Pediatrics 19, 95, 1957.
62. Good, T. A., Benton, J. W. & Kelley, V. C. - Arth. & Rheum. 2, 299, 1959.
63. Gough, J. - Acta allergol. 16, 391, 1961.
64. Gray, S. J., Benson, J. A. Jr., Reifenstein, R. W. & Spiro, H. M. - J.A.M.A. 147, 1529, 1951.
65. Gray, S. J., Benson, J. A. Jr., Spiro, H. M. & Reifenstein, R. W. - Gastroenterology 19, 658, 1951.
66. Gray, S. J., Benson, J. A. Jr., Reifenstein, R. W. & Ramsey, C. - J. Clin. Invest. 31, 633, 1952.
67. Gray, S. J. & Ramsey, C. G. - Rec. progr. in Horm. Res., S. 583, Acad. Press inc. Publ. New York 1957.
68. Harvier, P. et al. - Bull. Soc. med. Hop. Paris 66, 1438, 1950 zit. nach H. Herxheimer 1956.
69. Hench, P. S., Kendall, E. S., Slocumb, C. H. & Polley, H. F. - Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 24, 181, 1949.
70. Herxheimer, H. - Lancet II, 1050, 1956.
71. Herxheimer, H. - Acta allergol. 16, 410, 1961.
72. Herxheimer, H. - Klin. Wschr. 39, 722, 1961.
73. Herxheimer, H. & Stresemann, E. - Klin. Wschr. 39, 411, 1961.
74. Hurford, J. V., Little, G. M. & Loudon, H. W. G. - Brit. J. Dis. Chest 57, 133, 1963.
75. Herzog, H. L., Payne, C. C., Jevnik, M. A., Gould, D., Shapiro, E. L., Oliveto, E. P. & Hershberg, E. B. - J. Am. Chem. Soc. 77, 4781, 1955.
76. Hirschowitz, B. I., Streeten, D. H. P., Pollard, H. M. & Boldt, H. A. Jr. - J.A.M.A. 158, 27, 1955.

77. Hofman, G. & Solms, W. - Wien. klin. Wschr. 72, 459, 1960.
78. Hollander, F. - Arch. int. Med. 93, 107, 1964.
79. Howard, J. E., Harvey, A. M., Carey, R. A. & Winkenwerder, W. L. - J.A.M.A. 144, 1347, 1950.
80. Irwin, J. W., Henneman, P. H., Wang, D. M. & Burrage, W. S. - J. Allergy 25, 201, 1954.
81. Irwin, J. W. & Burrage, W. S. - J. Allergy 29, 233, 1958.
82. Jenkins, C. M. - Ann. Allergy 13, 700, 1955.
83. Kammerer, W. H., Freiberger, R. H. & Rivelis, A. L. - Arth. & Rheum. I, 122, 1958.
84. Kern, F. Jr., Clark, G. M. & Lukens, J. G. - Gastroenterology 33, 25, 1957.
85. Krokowski, E. - Fortschr. Röntgenstr. 91, 76, 1959.
86. Krokowski, E. & Schlungbaum, W. - Fortschr. Röntgenstr. 91, 740, 1959.
87. Kuntz, E. - Beitr. Klin. Tuberk. 122, 405, 1960.
88. Levin, S. J. - Ann. Allergy 11, 157, 1953.
89. Levin, L. & Schwartz, E. - N. Y. State J. M. 59, 2710, 1959.
90. Lewis, L., Robinson, R. F., Yee, J., Hacker, L. A. & Eisen, G. - Ann. Int. Med. 39, 116, 1953.
91. Livingstone, J. L. & Davies, J. P. - Lancet I, 1310, 1961.
92. Lowell, F. C., Schiller, I. W., Leard, S. E. & Franklin, W. - J. Allergy 24, 112, 1953.
93. Lucas, D. S. - Amer. Rev. Tuberc. 64, 279, 1951.
94. Mackinon, J. - Brit. med. J. 1375, 1959.
95. McCombs, R. P., Cleroux, A. P. & Rosenberg, I. N. - Bull. New Engl. med. Cent. 12, 187, 1950.
96. McCombs, R. P. - New Engl. J. Med. 247, 1, 1952.
97. Medical Research Council. - Lancet II, 798, 1956.
98. Medical Research Council. - Lancet II, 803, 1956.
99. Medical Research Council. - Lancet I, 775, 1965.

100. Meltzer, L. E., Bockman, A. A., Kanenson, W. & Cohen, A. - Gastroenterology 35, 351, 1958.
101. Mitchel, R. S., Vincent, T. N., Ryan, S. & Filley, G. F. - Amer. J. med. Sci. 247, 513, 1964.
102. Morgan, W. K. C. & Rusche, E. - Ann. int. Med. 61, 248, 1964.
103. Nettesheim, F. & Meissner, J. - Tuberk.-Arzt 10, 543, 1956.
104. Pasteur Vallery-Radot, Laroche, C. & Lyon, G. - The Therapy of Bronchial Asthma, Stenfert Kroese, Leiden, 1956.
105. Pearson, R. S. - Acta allergol. 12, 277, 1958.
106. Pearson, R. S., Baylis, J. H. & Smellie, H. C. - Brit. med. J. 5222, 315, 1961.
107. Phear, D., Ball, K. & Page, F. - Lancet I, 139, 1960.
108. Plainos, T. C. & Phillipu, A. J. - Gastroenterology 35, 183, 1958.
109. Plainos, P. C., Nikitopulu, G. K. & Vuckydis, P. K. - Gastroenterology 43, 448, 1962.
110. Popov, S. E., Vyazitskii, P. O., Kudryavtsev, G. V.,
111. Vinogradskii, O. V. & Dygin, V. P. - Fed. Proc. (Transl. Suppl.) 23, 984, 1964.
111. Ragan, C., Howes, E. L., Plotz, C. M., Meyer, K. & Blunt, J. W. Jr. - Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 72, 718, 1949.
112. Randolph, I. G. & Rollins, J. P. - Ann. Allergy 8, 149, 1950.
113. Rappaport, B. Z., Samter, M., McGrew, E. A., Orrico, J. F., Ehrlich, N. J., Hartley, H. S., Lazar, H., Lubin, J. J. & Scala, R. A. - J. Allergy 22, 304, 1951.
114. Rees, H. A. & Williams, D. A. - Brit. med. J. 5292, 1575, 1962 I.
115. Reifenstein, E. C. Jr. - South. M. J. 49, 933, 1956.
116. Renovanz, H. D. & Tiburtius, H. F. - Ärztl. Wschr. 12, 276, 1957.

117. Rose, B., Pare, J. A. P., Pump, K. K. & Stanford, R. L. Canad. M. A. J. 62, 6, 1950.
118. Roy, J., Cooke, R. A. & Sherman, W. B. - J. Allergy 24, 506, 1953.
119. Salassa, R. M., Bennett, W. A., Keating, F. R. & Sprague, R. G. - J.A.M.A. 152, 1509, 1953.
120. Sandweiss, D. J. - Gastroenterology 27, 604, 1954.
121. Sarett, L. H. - J. Biol. Chem. 162, 601, 1946.
122. Sauer, H. & Rausch-Stroomann, J. G. - Dtsch. Med. Wschr. 89, 2130, 1964.
123. Scarborough, H. & Shuster, S. - Lancet I, 93, 1960.
124. Schoen, R. & Finke, H. - Med. Klin. 633, 1958.
125. Schoen, R. & Finke, H. - Med. Klin. 657, 1958.
126. Schubert, R. - Dtsch. Med. Wschr. 79, 894, 1954.
127. Schwander, F. - Münch. Med. Wschr. 101, 622, 1959.
128. Schwartz, E. - J. Allergy 22, 1, 1951.
129. Schwartz, E. et al. - J. Allergy 23, 32, 1952 zit. nach H. Herxheimer 1956.
130. Schwartz, E. - J. Allergy 26, 206, 1955.
131. Serafini, U. & Di Nordo, U. - Acta allergol. 9, 241, 1955.
132. Serafini, U. - Acta allergol., suppl. VII., 263, 1960.
133. Sheldon, J. M., McLean, J. A. & Mathews, K. P. - J. Michigan M. Soc. 54, 1081, 1955.
134. Sherwood, H. & Cooke, R. A. - J. Allergy 28, 97, 1957.
135. Sherwood, H. & Epstein, J. I. - J. Allergy 31, 12, 1960.
136. Sherwood, H., Epstein, J. I. & Buckley, W. - J. Allergy 31, 21, 1960.
137. Shubin, H., Lambert, R. E., Heiken, Ch. A. & Singhaphakdi, S. - Geriatrics 13, 202, 1958.
138. Shubin, H., Lambert, R. E., Heiken, Ch. A., Sokmensuer, A. & Glaskin, A. - J.A.M.A. 170, 1885, 1959.
139. Simpson, T., Heard, B. & Laws, J. W. - Thorax 18, 361, 1963.

140. Skaggs, J. T., Bernstein, J. & Cooke, R. A. - J. Allergy 26, 201, 1955.
141. Skoryna, S. C., Webster, D. R. & Kahn, D. S. - Gastroenterology 34, 1, 1958.
142. Somner, A., Rogan, M. & Grant, I. - Brit. med. J. 5179, 1092, 1960.
143. Spencer, J. A., Mlynaryk, P., Reed, P. I. & Palmer, W. L. - Gastroenterology 42, 113, 1962.
144. Spink, W. W. - Ann. int. Med. 53, 1, 1960.
145. Spiro, H. M. & Milles, S. S. - New Engl. J. Med. 263, 286, 1960.
146. Stanley, A. J. et al. - Ann. Allergy 9, 741, 1951.zit. nach Herxheimer, H. 1956.
147. Stevens, A. E. - Lancet II, 234, 1960.
148. Stresemann, E. - Klin. Wschr. 37, 879, 1959.
149. Stresemann, E. - Klin. Wschr. 39, 198, 1961.
150. Stuart-Harris, C. H. - Brit. Med. J. 5392, 1203, 1964.
151. Slaney, G. & Brooke, B. N. - Lancet 272, 1167, 1957.
152. Teicher, R. & Nelson, C. T. J. - J. Invest. Dermat. 19, 205, 1952.
153. Treppinger, K. - Dtsch. Gesundh.-Wes. 15, 1062, 1959.
154. Tuft, L. & Heck, V. M. - Amer. J. Med. Sc. 241, 589, 1961.
155. Turiaf, J., Basset, G., Georges, R., Jeanjean, Y. & Battesti, J. P. - J. Franc. Med. Chir. Thorac. 17, 57, 1963.
156. Turiaf, J., Battesti, J. P., Basset, G., Georges, R. & Jeanjean, Y. - Poumon. Coeur 19, 1219, 1963.
157. Turiaf, J., Basset, G., Georges, R., Jeanjean, Y. & Battesti, J.P. - Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hop. de Paris 114, 10, 1963.
158. Turiaf, J., Basset, G. & Basset, F. - J. Franc. Med. Chir. Thorac. 17, 313, 1963.
159. Rodriguez-Olleros, A. & Galindo, L. - Gastroenterology 32, 675, 1957.

160. Turiaf, J., Marland, P., Blanchon, P. & Jeanjean, Y. - J. Franc. Med. Chir. Thorac. 8, 592, 1954.
161. Turiaf, J., Basset, G., Basset, F., Jeanjean, Y. & Milhaud, J. C. - Arch. Mal. App. Dig. et Mal. Nut. XLVIII, 1657, 1959.
162. Unger, L. & Unger, A. - Ann. intern. Med. 40, 721, 1954.
163. Walton, C. H. A. - Canad. M. A. J. 75, 557, 1956.
164. Wendler, N. L., Graber, R. P., Jones, R. E. & Tisher, M. - J. Amer. Chem. Soc. 72, 5793, 1950.
165. Williams, R. S. - Lancet I, 69E, 1959.
166. Winstone, N. E. & Brocke, B. N. - Lancet I, 973, 1961.
167. Fletcher, C. M. - Postgrad. M. J. 34, 310, 1958.

Lebenslauf.

Als Sohn des Zahnarztes Walter Gebhardt und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Augsten, wurde ich am 27. Dezember 1932 in Ludwigshafen am Rhein als jüngstes von drei Kindern geboren. Von Ostern 1939 bis Juli 1943 besuchte ich die Volksschule meiner Heimatstadt. Von September 1943 bis April 1945 war ich vorübergehend in der Oberrealschule Mosbach, ab Herbst 1945 im naturwissenschaftlichen Gymnasium an der Leuschnerstraße in Ludwigshafen und legte im Frühjahr 1953 dort meine Reifeprüfung ab.

Vom Sommersemester 1953 an war ich zunächst vier Semester als Student der Zahnheilkunde, dann als Medizinstudent immatrikuliert. Mit Ausnahme von zwei Studiensemestern in München habe ich in Heidelberg studiert, wo ich nach dem Wintersemester 1956/57 das Physikum, am 19. Mai 1961 mein medizinisches Staatsexamen abgelegt habe.

Vom 15. Juli 1961 bis 28. Juli 1963 war ich als Medizinalassistent im St. Franziskus-Hospital in Flensburg und in der Nordseeklinik in Westerland auf Sylt tätig. Seither bin ich Assistenzarzt, vom 28. Juli 1963 bis 16. Oktober 1963 auf der inneren Abteilung der Nordseeklinik in Westerland, vom 15. November 1963 bis 30. April 1964 im Sanatorium Kaiserhof auf Borkum und seit dem 1. Mai 1964 in der Universitäts-Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin.